

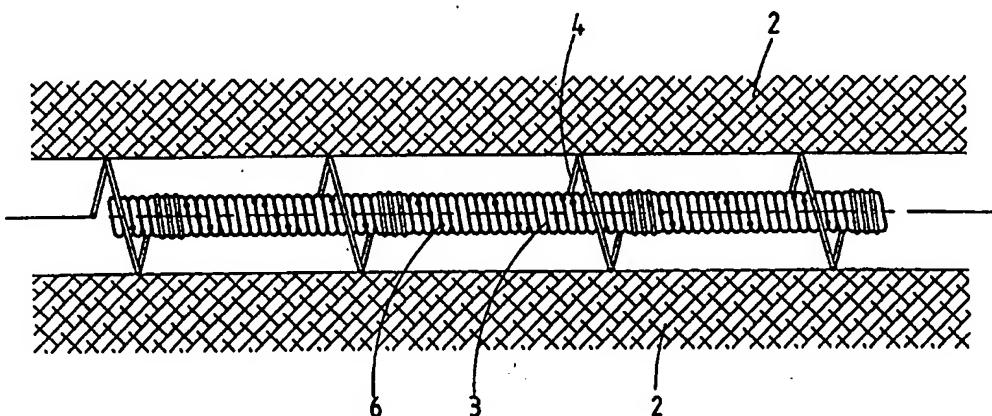


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

| | | | |
|---|--|---|---|
| (51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61F 2/01 | | A1 | (11) Numéro de publication internationale: WO 98/58599 (43) Date de publication internationale: 30 décembre 1998 (30.12.98) |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/IB98/00948</p> <p>(22) Date de dépôt international: 19 juin 1998 (19.06.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 1514/97 20 juin 1997 (20.06.97) CH</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): ECOLE POLYTECHNIQUE FEDERALE DE LAUSANNE [CH/CH]; Direction de la Planification et de la Recherche – SRI, CM-Ecublens, CH-1015 Lausanne (CH).</p> <p>(72) Inventeur; et</p> <p>(75) Inventeur/Déposant (<i>US seulement</i>): STERGIOPULOS, Nikolaos [GR/CH]; Chemin de l'Ochettaz 9, CH-1025 Saint-Sulpice (CH).</p> <p>(74) Mandataire: MICHELI & CIE; 122, rue de Genève, Case postale 61, CH-1226 Thônex (CH).</p> | | <p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AT (modèle d'utilité), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, CZ (modèle d'utilité), DE, DE (modèle d'utilité), DK, DK (modèle d'utilité), EE, ES, FI, FI (modèle d'utilité), GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (modèle d'utilité), SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet Eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont requises.</i></p> | |

(54) Title: IMPLANT WITH DEFLECTOR FOR INTRAVASCULAR DILATION

(54) Titre: IMPLANT DE DILATATION INTRAVASCULAIRE A DEFLECTEUR



(57) Abstract

The invention concerns an intravascular dilator comprising a central body (3) acting as deflector of the blood flow and thereby increasing the value of shear stress to the artery wall. Flexible spires (4) soldered to the deflector (3) are radially extensible from a first diameter substantially equal to the deflector diameter (3) to a second diameter greater than the artery diameter. Said spires (4) rest against the artery internal wall (2) in operative position.

(57) Abrégé

Dilatateur intravasculaire comportant un corps central (3) agissant comme un déflecteur du flux sanguin et permettant de ce fait d'augmenter la valeur de la contrainte de cisaillement à la paroi de l'artère. Des spires (4) souples soudées au déflecteur (3) sont extensibles radialement depuis un premier diamètre sensiblement égal au diamètre du déflecteur (3) à un second diamètre plus grand supérieur au diamètre de l'artère. Ces spires (4) prennent appui contre la paroi interne (2) de l'artère en position de service.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

| | | | | | | | |
|----|---------------------------|----|---|----|--|----|-----------------------|
| AL | Albanie | ES | Espagne | LS | Lesotho | SI | Slovénie |
| AM | Arménie | FI | Finlande | LT | Lithuanie | SK | Slovaquie |
| AT | Autriche | FR | France | LU | Luxembourg | SN | Sénégal |
| AU | Australie | GA | Gabon | LV | Lettonie | SZ | Swaziland |
| AZ | Azerbaïdjan | GB | Royaume-Uni | MC | Monaco | TD | Tchad |
| BA | Bosnie-Herzégovine | GE | Géorgie | MD | République de Moldova | TG | Togo |
| BB | Barbade | GH | Ghana | MG | Madagascar | TJ | Tadjikistan |
| BE | Belgique | GN | Guinée | MK | Ex-République yougoslave de Macédoine | TM | Turkménistan |
| BF | Burkina Faso | GR | Grèce | ML | Mali | TR | Turquie |
| BG | Bulgarie | HU | Hongrie | MN | Mongolie | TT | Trinité-et-Tobago |
| BJ | Bénin | IE | Irlande | MR | Mauritanie | UA | Ukraine |
| BR | Brésil | IL | Israël | MW | Malawi | UG | Ouganda |
| BY | Bélarus | IS | Islande | MX | Mexique | US | Etats-Unis d'Amérique |
| CA | Canada | IT | Italie | NE | Niger | UZ | Ouzbékistan |
| CF | République centrafricaine | JP | Japon | NL | Pays-Bas | VN | Viet Nam |
| CG | Congo | KE | Kenya | NO | Norvège | YU | Yougoslavie |
| CH | Suisse | KG | Kirghizistan | NZ | Nouvelle-Zélande | ZW | Zimbabwe |
| CI | Côte d'Ivoire | KP | République populaire démocratique de Corée | PL | Pologne | | |
| CM | Cameroun | KR | République de Corée | PT | Portugal | | |
| CN | Chine | KZ | Kazakhstan | RO | Roumanie | | |
| CU | Cuba | LC | Sainte-Lucie | RU | Fédération de Russie | | |
| CZ | République tchèque | LI | Liechtenstein | SD | Soudan | | |
| DE | Allemagne | LK | Sri Lanka | SE | Suède | | |
| DK | Danemark | LR | Libéria | SG | Singapour | | |
| EE | Estonie | | | | | | |

Implant de dilatation intravasculaire à déflecteur

La présente invention concerne un implant intravasculaire permettant la dilatation radiale des parois artérielles. Ces implants ou dilatateurs sont connus sous le nom de 'stent' dans le domaine de l'angioplastie transluminale. L'angioplastie transluminale consiste à traiter des zones malades du système artériel par l'introduction d'appareils, notamment des cathéters par les voies naturelles. Ceci permet des interventions localisées sans devoir recourir à des interventions chirurgicales classiques qui présentent, du fait de leur lourdeur, de nombreux inconvénients pour les patients.

Cette technique est notamment utilisée lorsque l'on diagnostique un rétrécissement ou sténose des artères. On introduit alors par l'artère fémorale un cathéter muni à son extrémité distale d'un ballonnet d'angioplastie gonflable. Ce cathéter est ensuite poussé et guidé, sous contrôle radioscopique, à travers le réseau artériel jusqu'à la zone malade de l'artère. Une fois cette zone atteinte, on gonfle le ballonnet pour dilater la zone rétrécie de l'artère. Cette opération est répétée jusqu'à ce que l'on constate grâce aux moyens de contrôle radioscopique, que l'artère présente à nouveau un diamètre suffisant pour assurer un débit sanguin acceptable. Ces interventions présentent toutefois certains inconvénients. En effet, les observations cliniques montrent que dans environ un tiers des cas traités, l'artère se rétrécit à nouveau dans un laps de temps compris entre quelques jours et quelques mois. Ce phénomène que l'on dénomme 'resténose' nécessite une nouvelle intervention sur l'artère malade soit par la même méthode, soit par le biais de techniques chirurgicales plus lourdes.

Pour tenter de résoudre ce problème, on a proposé d'implanter dans l'artère de façon définitive des dilatateurs ou 'stent' pour éviter qu'elle ne se rétrécisse à nouveau. Ces implants présentent usuellement une structure tubulaire ouverte aux extrémités pour ne pas perturber le flux sanguin. Ces dispositifs, indépendamment de leur structure particulière, présentent généralement les caractéristiques suivantes: ils sont extensibles radialement à partir d'un premier diamètre, permettant leur introduction dans l'artère à l'aide d'un cathéter, à un second diamètre plus grand correspondant sensiblement au diamètre de l'artère. Après dilatation de l'artère, ils sont implantés dans cette dernière et prennent appui contre la paroi interne de l'artère empêchant ainsi, par une action

mécanique, que l'artère ne se rétrécisse à nouveau. Une fois implantés, ces stent présentent une certaine résistance à la compression radiale et maintiennent ainsi l'artère ouverte tout en permettant l'écoulement du sang. Dans la pratique on utilise couramment des stent de deux types différents. Les premiers sont déformés par le 5 gonflement d'un ballonnet lors de leur mise en place; les seconds stent sont dit auto-extensibles. Les stent auto-extensibles ne nécessitent pas d'action mécanique externe pour passer d'un premier diamètre lors de l'introduction, à un second diamètre plus grand en position de service. Cet effet est obtenu soit par l'utilisation de matériau à 10 mémoire de forme, comme le Nitinol (marque déposée), soit par effet ressort .On a également proposé, par exemple dans le brevet européen EP-433 011 B1, un stent qui comprend un isotope radioactif pour tenter de diminuer le phénomène de resténose par radiothérapie. Dans d'autres réalisations, la surface du stent, en contact avec la paroi interne de l'artère ou du vaisseau, comprend un traitement de surface approprié permettant la distribution locale de substances chimiques anti-thrombogènes.

15 Ces dispositifs bien qu'ayant contribué à la diminution du taux de resténose, n'ont toutefois pas totalement résolu le problème. On constate en effet, dans environ 22% des cas traités par angioplastie et pose d'un stent, une réaction tissulaire qui conduit à l'augmentation de l'épaisseur de la couche interne de l'artère. Si ce phénomène ne se stabilise pas et continue à croître, l'artère se rebouche.

20 La présente invention a pour but de remédier aux inconvénients mentionnés ci-dessus en proposant un implant de dilatation favorisant la diminution du taux de resténose, en particulier par son action sur la paroi interne de l'artère. Un autre objet de l'invention consiste dans l'utilisation d'un tel dispositif pour augmenter la contrainte de cisaillement à l'interface sang/paroi dans une artère ou un vaisseau sanguin. Enfin, 25 l'invention a également pour objet un procédé favorisant l'augmentation des contraintes de cisaillement au niveau de la paroi artérielle. Le stent selon la présente invention se distingue à cet effet par les caractéristiques définies à la revendication 1. D'autres avantages ressortent de la description qui suit et des revendications dépendantes.

30 L'invention va maintenant être décrite en référence aux dessins annexés qui représentent schématiquement et à titre d'exemple non limitatif une forme d'exécution du stent intravasculaire selon l'invention.

La figure 1 est une vue schématique illustrant le profil des vitesses dans une artère sans implant.

La figure 2 est une vue schématique illustrant le profil des vitesses dans une artère comprenant en son centre un déflecteur de flux.

5 La figure 3 est un graphique illustrant le cisaillement intimal relatif en fonction des dimensions du déflecteur par rapport aux dimensions de l'artère.

La figure 4 est une vue de côté d'un stent selon la présente invention.

La figure 5 est une vue en bout du stent représenté à la figure 4.

Des études scientifiques confirmées par des observations cliniques ont 10 démontré que la resténose est attribuée à une prolifération cellulaire du tissu intimal appelé hyperplasie intime. Les mécanismes de cette réaction ne sont à ce jour pas encore totalement compris. Cependant, il est certain que la prévention ou l'atténuation de l'hyperplasie intime constitue un élément clé du succès du traitement des sténoses ou des occlusions des artères. On a constaté chez l'animal que l'hyperplasie intime est 15 réduite lorsque le débit sanguin est important dans le vaisseau concerné. En revanche, lorsque ce débit est faible la couche intime augmente. La même constatation a été faite par des cardiologues et des radiologues qui ont observé qu'à la suite d'une angioplastie, les stent restent ouverts si le débit est important et qu'ils ont tendance à se boucher en présence d'un faible débit sanguin. Il existe en conséquence une relation certaine entre 20 le débit sanguin et l'hyperplasie intime. Ce fait est confirmé par plusieurs études médicales qui tendent à montrer que l'hyperplasie intime n'est pas un processus pathologique, mais plutôt une réponse adaptative de l'artère ou du vaisseau qui se remodèle de manière à maintenir ou à restaurer un niveau optimal de contrainte de cisaillement à la paroi.

25 Le passage du sang dans une artère crée par frottement des forces sur la paroi interne de l'artère. Lorsque le débit est important, les forces de cisaillement sont élevées sur les cellules endothéliales de la paroi de l'artère. Ces forces sont au contraire faibles en présence d'un débit insuffisant. On sait par ailleurs que la contrainte de cisaillement à la paroi interne est directement proportionnelle au débit (Q) et inversement proportionnelle au cube du diamètre artériel. Il en découle que lorsque le débit de perfusion est faible, l'hyperplasie intime réduit le diamètre de l'artère afin de restaurer 30

la valeur normale de la contrainte. Si un faible débit persiste ou s'il diminue progressivement, la contrainte normale de cisaillement ne peut pas être rétablie et l'hyperplasie intime continue, conduisant finalement à la resténose. Au contraire, si le débit est suffisant pour rétablir un niveau de contrainte égal, voire supérieur, à la 5 contrainte normale, l'hyperplasie intime s'arrête et l'artère reste ouverte durablement.

Il ressort des constatations énoncées ci-dessus que pour stopper et enrayer l'hyperplasie intime, il est nécessaire d'augmenter localement la contrainte de cisaillement à la paroi, particulièrement lorsque que le débit est faible. L'objet de 10 l'invention est précisément de permettre une augmentation locale significative de la contrainte de cisaillement à la paroi.

Sachant que le débit sanguin ne peut être augmenté localement, puisqu'il est réglé automatiquement par l'organisme au travers des résistances que constituent les vaisseaux périphériques, il convient en conséquence de diminuer localement la section ouverte de l'artère de telle façon que la valeur de la contrainte de cisaillement sur la 15 paroi de l'artère augmente. A cet effet il est proposé de placer et de maintenir en position, de préférence au centre de l'artère, au moins un corps qui va agir comme un déflecteur du flux sanguin sur la paroi artérielle. Ce déflecteur de flux va ainsi permettre d'augmenter localement de façon significative les contraintes de cisaillement sur les cellules endothéliales. La figure 1 illustre schématiquement le profil des vitesses dans 20 une artère de rayon r_0 . La figure 2 illustre le même profil des vitesses lorsqu'un déflecteur de flux 1 de forme cylindrique est disposé au centre de l'artère. Le déflecteur 1 dévie les lignes de courant dans la direction radiale en direction des parois artérielles 2 et conduit à un gradient radial de vitesse plus important au voisinage des parois 2 de l'artère. De ce fait, la contrainte de cisaillement à l'interface sang / paroi est augmentée. 25 En référence à la figure 2, et en faisant l'hypothèse que l'écoulement est développé, l'équation de Navier-Stokes selon l'axe de symétrie longitudinal donne :

$$\frac{1}{r} \cdot \frac{\partial}{\partial r} \left(r \frac{\partial u}{\partial r} \right) = - \frac{1}{\mu} \frac{\partial P}{\partial x} \quad \text{où} \quad (1)$$

u est la vitesse axiale,
P la pression et
30 μ la viscosité du sang.

Par une double intégration, on obtient

$$u(r) = \frac{1}{4\mu} \frac{\partial P}{\partial x} r^2 + c_1 \ln(r) + c_2 \quad (2)$$

En appliquant les conditions de bord $u(r=r_i) = u(r=r_o) = 0$ puis en dérivant, on obtient l'expression finale pour la distribution des vitesses

$$5 \quad u(r) = \frac{1}{4\mu} \frac{\partial P}{\partial x} \left[r^2 - r_o^2 + \frac{r_i^2 - r_o^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)} \ln\left(\frac{r}{r_i}\right) \right] \quad (3)$$

Le débit Q peut ensuite être calculé par simple intégration

$$Q = \int_{r_i}^{r_o} u(r) (2\pi r) dr = -\frac{\pi}{8\mu} \frac{\partial P}{\partial x} \left[r_o^4 - r_i^4 - \frac{(r_o^2 - r_i^2)^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)} \right] \quad (4)$$

Les contraintes de cisaillement agissant sur la paroi artérielle τ sont données par

$$\tau = -\mu \frac{\partial u}{\partial r} \Big|_{r=r_o} \quad \text{qui en utilisant l'équation 3 pour } u(r) \text{ devient} \quad (5)$$

$$10 \quad \tau = -\frac{1}{4} \frac{\partial P}{\partial x} \left[2r_o + \frac{1}{r_o} \frac{r_i^2 - r_o^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)} \right] \quad (6)$$

L'équation 6 peut également être exprimée en fonction du débit Q en utilisant l'équation 4 pour le gradient de pression

$$\tau = \frac{2\mu}{\pi} \frac{Q}{r_o^4 - r_i^4 - \frac{(r_o^2 - r_i^2)^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)}} \left[2r_o + \frac{1}{r_o} \frac{r_i^2 - r_o^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)} \right] \quad (7)$$

Pour mieux apprécier l'effet du déflecteur 1 sur la grandeur des cisaillements, on

15 normalise cette dernière par les contraintes de cisaillement sous un écoulement

laminaire de type Poiseuille de même débit que dans une artère ouverte. Pour un écoulement de type Poiseuille, on sait que :

$$\tau_{Pois} = \frac{4\mu}{\pi r_o^3} Q \quad (8)$$

On obtient alors l'expression suivante :

$$5 \quad \frac{\tau}{\tau_{Pois}} = \frac{1}{2} \frac{r_o^3}{r_o^4 - r_i^4 - \frac{(r_o^2 - r_i^2)^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)}} \left[2r_o + \frac{1}{r_o} \frac{r_i^2 - r_o^2}{\ln\left(\frac{r_o}{r_i}\right)} \right] \quad (9)$$

Il est ainsi possible de définir le rapport des rayons déflecteur/artère comme un

paramètre $\gamma = \frac{r_i}{r_o}$, pour re-formuler l'équation 9 sous une forme non dimensionnelle :

$$\frac{\tau}{\tau_{Pois}} = \frac{1 + \frac{\gamma^2 - 1}{2 \ln(\gamma)}}{1 - \gamma^4 - \frac{(1 - \gamma^2)^2}{\ln\left(\frac{1}{\gamma}\right)}} \quad (10)$$

La dépendance des cisaillements par rapport au paramètre γ est représentée à
10 la figure 3 sur laquelle on exprime en ordonnée le cisaillement intimal relatif et en abscisse, le rapport entre le rayon du déflecteur et le rayon de l'artère. En prenant par exemple un déflecteur cylindrique dont le rayon correspond environ au tiers du rayon de l'artère, on augmente le cisaillement intimal à la paroi d'un facteur 2. Si comme dans l'exemple mentionné ci-dessus le rapport entre le rayon du déflecteur et celui de l'artère
15 est d'un tiers, la surface occupée par le déflecteur ne représente qu'environ 11% de la section de l'artère et ne constitue de ce fait qu'une résistance négligeable à l'écoulement sanguin selon la mécanique des fluides.

Grâce à la présence d'un corps cylindrique au centre de l'artère provoquant une déviation du flux sanguin, on augmente localement de façon significative la contrainte
20 de cisaillement à la paroi. Ce corps, en raison de ses dimensions, ne diminue pas de façon importante le débit sanguin.

La figure 4 représente une forme d'exécution possible parmi de nombreuses variantes d'un stent selon la présente invention. Ce stent est en place dans une artère ou un vaisseau dont on a représenté schématiquement les parois 2. Il comporte une partie centrale 3 qui remplit la fonction de déflecteur de flux. Ce déflecteur 3 est réalisé à 5 l'aide d'un ressort roulé spire à spire, dans lequel chaque spire est reliée à la spire adjacente par exemple à l'aide d'une soudure au laser. Les points de soudure 6 sont répartis sur une spirale courant sur toute la longueur du ressort. De cette façon, le déflecteur ne peut se déformer selon l'axe longitudinal mais garde néanmoins une certaine souplesse ce qui facilite son acheminement vers la zone à traiter. Aux deux 10 extrémités du déflecteur 3, ainsi qu'à un ou plusieurs emplacements répartis sur sa longueur, de petites spires 4 sont soudées au déflecteur central 3. Ces spires 4 sont extensibles radialement depuis un premier diamètre correspondant approximativement au diamètre du déflecteur 3 vers un second diamètre plus grand correspondant au diamètre de l'artère. Les spires 4 viennent prendre appui, en position de service, sur les 15 parois internes 2 de l'artère et ont la même action mécanique sur la paroi que les stent autoextensibles conventionnels. Ces spires 4, une fois en contact avec la paroi artérielle, maintiennent le déflecteur 3 en position au centre de l'artère et évitent que ce dernier n'entre en contact avec la paroi annulaire de l'artère. En référence à la figure 5, on voit 20 un passage 5 au centre du déflecteur 3. Ce passage longitudinal 5, qui s'étend sur toute la longueur du déflecteur 3, permet de monter le stent à l'extrémité d'un cathéter d'angioplastie sur un guide à fil pour faciliter sa mise en place dans le vaisseau traité. Pour la réalisation des spires 4, on utilisera de préférence un matériau qui peut être 25 précontraint à une certaine température et qui retrouve sa forme originale à une température plus élevée. Des alliages à base de nickel et de titane tels que le Nitinol (marque déposée) sont parfaitement adaptés pour la réalisation des spires 4. Ainsi, lors de la fabrication du stent, les spires 4 sont refroidies et deviennent donc très malléables. Elles sont alors enroulées autour du déflecteur 3. Le stent est ensuite conditionné dans 30 un cathéter. Lors de la mise en place du stent, après désolidarisation du cathéter et du stent, les spires 4 se réchauffent au contact du sang et se déploient radialement pour venir en contact avec la paroi du vaisseau sanguin. Il va de soi que d'autres techniques connues dans le domaine des stent auto-extensibles peuvent être utilisées. Le déflecteur

central 3 peut aussi se présenter sous la forme d'un corps cylindrique plein muni d'un alésage longitudinal central, ou être constitué d'un corps cylindrique creux qui peut le cas échéant servir de réservoir pour une substance à administrer *in situ*. D'autres variantes de réalisation du déflecteur 3 sont possibles, en particulier l'utilisation de 5 plusieurs éléments assemblés comme un double ressort par exemple. Il est également possible de prévoir plusieurs déflecteurs de flux 3 de plus petit diamètre et reliés entre eux, par exemple trois déflecteurs agencés sur les sommets d'un triangle isocèle. Pour ne pas perturber le débit sanguin dans le vaisseau ou l'artère, on choisira un rapport entre le rayon du déflecteur 3 et celui de l'artère se situant entre 0.1 et 0.8, de préférence 10 0.3. Pour réaliser le stent selon la présente invention, on utilisera de préférence des matériaux biologiquement compatibles tel que le Nitinol (marque déposée) ou l'acier inoxydable. On notera que certains alliages de cuivre peuvent également être envisagés moyennant un traitement de surface adapté, par exemple un revêtement en polyester ou en TEFLON (marque déposée).

15 Pour minimiser le phénomène de l'hyperplasie intimale, comme cela a été mentionné dans la partie introductory de la description, on a envisagé une action thérapeutique locale soit par un traitement de surface permettant la distribution locale d'une substance anti-resténose, soit par radiothérapie. Ces techniques peuvent facilement être appliquées au stent objet de la présente invention. Il suffit en effet de 20 prévoir un traitement de surface adapté des spires 4 en contact avec la paroi artérielle. L'effet cumulatif d'une augmentation des contraintes de cisaillement au niveau de la paroi est ainsi combiné avec une action radio thérapeutique ou chimique. On notera que non seulement les parties directement en contact avec la paroi artérielle peuvent présenter un traitement de surface adapté, mais également le déflecteur 3.

25 Il est évident que le stent selon la présente invention peut prendre d'autres formes, la caractéristique essentielle résidant dans la présence d'un déflecteur de flux augmentant la contrainte de cisaillement sur la paroi interne de l'artère et maintenu en position dans l'artère, de préférence au centre de cette dernière. En particulier le stent pourra se présenter sous la forme d'un corps tubulaire ouvert à ses deux extrémités et 30 comportant en son centre un corps cylindrique relié de manière souple au corps tubulaire externe.

Dans certains cas, on ne désire pas laisser le stent de façon définitive dans l'artère. A cet effet certains stent sont réalisés en des matériaux bio-dégradables. Ces matériaux peuvent bien entendu être utilisés pour réaliser un stent selon la présente invention.

5 Le procédé qui permet d'augmenter localement la contrainte de cisaillement à la paroi d'un vaisseau ou d'une artère comprend les étapes suivantes. On introduit à l'aide d'un cathéter et d'un guide à fil un stent intravasculaire du type décrit ci-dessus jusqu'à la zone malade de l'artère à traiter. Lors de l'acheminement du stent par le réseau artériel, ce dernier présente un diamètre approximativement identique à celui du
10 cathéter. On procède ensuite à la mise en place du stent en libérant ce dernier du cathéter; durant cette opération les spires 4 du stent s'écartent radialement et prennent appui contre la paroi interne de l'artère. Enfin on retire le cathéter, puis le guide à fil.

On remarquera encore que le stent objet de la présente invention est facile à fabriquer et peut être conditionné dans un cathéter, de sorte qu'il est directement
15 utilisable par le praticien.

REVENDICATIONS

1. Stent destiné à être introduit dans une artère ou un vaisseau sanguin, caractérisé en ce qu'il comporte au moins un déflecteur de flux (3) muni de moyens de maintien (4) prenant appui en position de service contre la surface interne du vaisseau (2), lesdits moyens (4) empêchant le déflecteur (3) de venir en contact avec la paroi interne du vaisseau (2) et ayant une action mécanique de maintien de la paroi artérielle.
5
2. Stent selon la revendication 1, caractérisé en ce que le rapport entre le rayon du déflecteur et le rayon de l'artère est compris entre 0.1 et 0.8, de préférence 0.3.
10
3. Stent selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le ou les déflecteurs de flux (3) présentent une forme généralement cylindrique.
- 15 4. Stent selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le déflecteur (3) est constitué d'un ressort roulé spire à spire où chaque spire est liée à la suivante par un point de soudure (6) et en ce que les moyens de maintien sont constitués d'au moins deux spires (4) souples extensibles radialement et reliées au déflecteur (3) par l'une de leurs extrémités.
20
5. Stent selon la revendication 4, caractérisé en ce que les points de soudures (6) sont agencés selon une spirale courant sur toute la longueur du déflecteur (3).
- 25 6. Stent selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comporte une pluralité de spires (4) extensibles radialement, reliées au déflecteur (3) et réparties à intervalle régulier sur l'axe longitudinal du déflecteur (3).
7. Stent selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est réalisé en un matériau à mémoire.

8. Stent selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend un isotope radioactif efficace pour réduire l'hyperplasie intime de la paroi artérielle.

9. Stent selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé par le fait que les moyens de 5 maintien (4) extensibles radialement et/ou le déflecteur 3 présentent un traitement de surface spécifique ou sont constitués d'un bio-matériau permettant la diffusion d'une substance ayant une action sur la paroi artérielle.

10. Stent selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le déflecteur 10 (3) comporte un passage (5) central s'étendant sur toute sa longueur.

11. Stent selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est réalisé en un matériau bio-dégradable.

15 12. Procédé permettant d'augmenter localement la contrainte de cisaillement à l'interface sang/paroi dans une artère ou un vaisseau sanguin, caractérisé en ce qu'il comprend l'acheminement par les voies naturelles d'un stent selon l'une des revendications 1 à 10 vers la zone à traiter grâce à un cathéter; la mise en place du stent en le désolidarisant du cathéter, opération provoquant l'extension radiale des moyens de 20 maintien (4) du déflecteur (3) qui prennent appui contre la paroi interne de l'artère ou du vaisseau, et le retrait du cathéter.

25 13. Utilisation d'un stent selon l'une des revendications 1 à 10 pour augmenter la contrainte de cisaillement à l'interface sang/paroi dans une artère ou un vaisseau sanguin.

FIG. 1

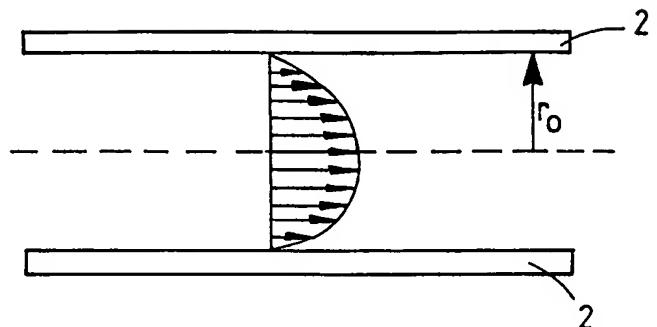


FIG. 2

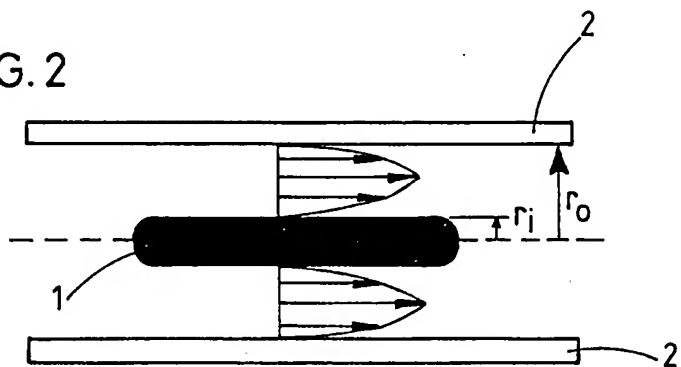


FIG. 3

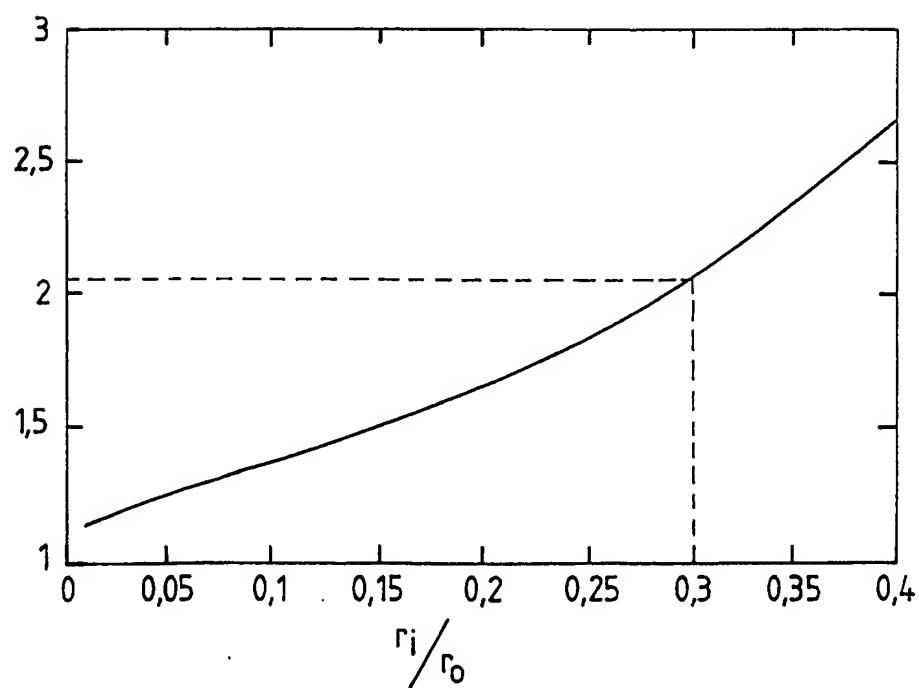


FIG. 4

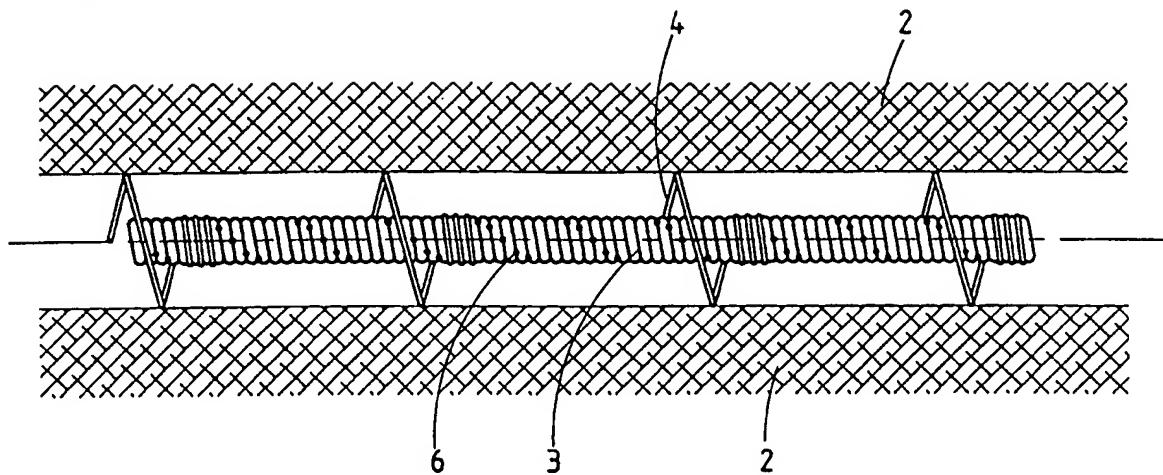
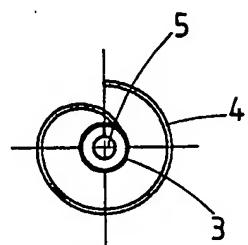


FIG. 5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB 98/00948

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61F2/01

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61F A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X | US 5 129 910 A (PHAN CU N ET AL) 14 July 1992 see figure 2 see figures 3D, E see column 4, line 44 - line 60 see column 5, line 19 - line 21 --- | 1,3,7, 12,13 |
| X | US 3 868 956 A (ALFIDI RALPH J ET AL) 4 March 1975 see figure 12 see column 6, line 27 - line 34 see column 7, line 66 - column 8, line 10 see claim 1 see claim 13 --- | 1-3,10 |
| A | --- | 6 |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

7 October 1998

27.10.98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mary, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|------------------------------|
| International application No |
| PCT/IB 98/00948 |

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X | US 5 573 547 A (LEVEEN HARRY H ET AL) 12 November 1996 see figures 6A-B | 1,3, 11-13 |
| Y | see figure 2A | 8 |
| A | see column 5, line 27 - line 34 see column 4, line 29 - line 41 see column 4, line 66 - column 5, line 8 see column 5, line 19 - line 38 see column 5, line 50 - column 6, line 14 --- | 2,4-6 |
| Y | EP 0 433 011 A (FISCHELL ROBERT ;FISCHELL TIM A (US)) 19 June 1991 cited in the application see column 2, line 3 - line 12 see column 2, line 48 - column 3, line 2 see claim 1 --- | 8 |
| X | WO 93 01764 A (CLEEF JEAN FRANCOIS VAN) 4 February 1993 | 1,9 |
| A | see figure 8 see page 9, line 25 - page 10, line 1 see page 11, line 35 - page 13, line 7 --- | 11 |
| A | EP 0 722 700 A (XTRODE SRL ;MEDICORP S A (FR)) 24 July 1996 see figure 1 see figures 10,11 see claims 1,8 --- | 1,7 |
| A | US 5 304 194 A (CHEE U HIRAM ET AL) 19 April 1994 see figures 1,2 see figure 9 see column 3, line 55 - column 4, line 6 ----- | 1 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/IB 98/00948**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 12-13
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by surgery.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No.

PCT/IB 98/00948

| Patent document cited in search report | | Publication date | Patent family member(s) | | | Publication date |
|--|---|------------------|-------------------------|----------|---|------------------|
| US 5129910 | A | 14-07-1992 | AT | 157266 | T | 15-09-1997 |
| | | | AU | 2430892 | A | 02-03-1993 |
| | | | CA | 2114019 | A | 18-02-1993 |
| | | | DE | 69221877 | D | 02-10-1997 |
| | | | DE | 69221877 | T | 12-03-1998 |
| | | | DK | 597031 | T | 06-04-1998 |
| | | | EP | 0597031 | A | 18-05-1994 |
| | | | ES | 2106881 | T | 16-11-1997 |
| | | | GR | 3025099 | T | 30-01-1998 |
| | | | JP | 6510677 | T | 01-12-1994 |
| | | | WO | 9302721 | A | 18-02-1993 |
| US 3868956 | A | 04-03-1975 | NONE | | | |
| US 5573547 | A | 12-11-1996 | NONE | | | |
| EP 0433011 | A | 19-06-1991 | US | 5059166 | A | 22-10-1991 |
| | | | AT | 108635 | T | 15-08-1994 |
| | | | AT | 149365 | T | 15-03-1997 |
| | | | AU | 624310 | B | 04-06-1992 |
| | | | AU | 6795390 | A | 13-06-1991 |
| | | | CA | 2031891 | A | 12-06-1991 |
| | | | DE | 69010864 | D | 25-08-1994 |
| | | | DE | 69010864 | T | 10-11-1994 |
| | | | DE | 69030118 | D | 10-04-1997 |
| | | | DE | 69030118 | T | 12-06-1997 |
| | | | DK | 433011 | T | 31-10-1994 |
| | | | EP | 0593136 | A | 20-04-1994 |
| | | | ES | 2058822 | T | 01-11-1994 |
| | | | ES | 2097972 | T | 16-04-1997 |
| | | | JP | 4126139 | A | 27-04-1992 |
| | | | US | 5176617 | A | 05-01-1993 |
| WO 9301764 | A | 04-02-1993 | FR | 2679127 | A | 22-01-1993 |
| | | | AT | 130746 | T | 15-12-1995 |
| | | | CA | 2113549 | A | 04-02-1993 |
| | | | DE | 69206419 | D | 11-01-1996 |
| | | | DE | 69206419 | T | 25-04-1996 |
| | | | EP | 0594769 | A | 04-05-1994 |
| | | | ES | 2083181 | T | 01-04-1996 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB 98/00948

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|----------------|------------------|
| WO 9301764 | A | JP 6511404 T | | 22-12-1994 |
| | | US 5792155 A | | 11-08-1998 |
| EP 0722700 | A | 24-07-1996 | IT B0950015 A | 22-07-1996 |
| US 5304194 | A | 19-04-1994 | US 5226911 A | 13-07-1993 |
| | | | AU 656283 B | 27-01-1995 |
| | | | AU 5137193 A | 26-04-1994 |
| | | | EP 0615459 A | 21-09-1994 |
| | | | JP 6510938 T | 08-12-1994 |
| | | | WO 9407560 A | 14-04-1994 |
| | | | AT 149359 T | 15-03-1997 |
| | | | AU 2686292 A | 03-05-1993 |
| | | | AU 661871 B | 10-08-1995 |
| | | | AU 2868692 A | 03-05-1993 |
| | | | CA 2084749 A,C | 03-04-1993 |
| | | | CZ 280038 B | 18-10-1995 |
| | | | CZ 9400666 A | 15-06-1994 |
| | | | DE 69217975 D | 10-04-1997 |
| | | | DE 69217975 T | 12-06-1997 |
| | | | DK 606392 T | 28-07-1997 |
| | | | EP 0606392 A | 20-07-1994 |
| | | | ES 2101122 T | 01-07-1997 |
| | | | FI 941499 A | 16-05-1994 |
| | | | HU 68205 A | 28-06-1995 |
| | | | IL 103328 A | 08-12-1995 |
| | | | JP 7063508 B | 12-07-1995 |
| | | | JP 6506622 T | 28-07-1994 |
| | | | NO 941061 A | 23-03-1994 |
| | | | NZ 244607 A | 26-08-1994 |
| | | | PT 100927 A | 30-06-1994 |
| | | | WO 9306883 A | 15-04-1993 |
| | | | WO 9306884 A | 15-04-1993 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/IB 98/00948

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61F2/01

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61F A61B

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-----------|--|-------------------------------|
| X | US 5 129 910 A (PHAN CU N ET AL) 14 juillet 1992 voir figure 2 voir figures 3D,E voir colonne 4, ligne 44 - ligne 60 voir colonne 5, ligne 19 - ligne 21 --- | 1,3,7, 12.13 |
| X | US 3 868 956 A (ALFIDI RALPH J ET AL) 4 mars 1975 voir figure 12 voir colonne 6, ligne 27 - ligne 34 voir colonne 7, ligne 66 - colonne 8, ligne 10 voir revendication 1 voir revendication 13 --- | 1-3,10 |
| A | --- | 6 |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de dépôt d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

7 octobre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27.10.98

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Mary, C

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No
PCT/IB 98/00948

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no des revendications visées |
|-----------|--|------------------------------|
| X | US 5 573 547 A (LEVEEN HARRY H ET AL) 12 novembre 1996 voir figures 6A-B voir figure 2A | 1,3, 11-13 |
| Y | voir colonne 5, ligne 27 - ligne 34 | 8 |
| A | voir colonne 4, ligne 29 - ligne 41 voir colonne 4, ligne 66 - colonne 5, ligne 8 voir colonne 5, ligne 19 - ligne 38 voir colonne 5, ligne 50 - colonne 6, ligne 14 --- | 2,4-6 |
| Y | EP 0 433 011 A (FISCHELL ROBERT ;FISCHELL TIM A (US)) 19 juin 1991 cité dans la demande voir colonne 2, ligne 3 - ligne 12 voir colonne 2, ligne 48 - colonne 3, ligne 2 voir revendication 1 --- | 8 |
| X | WO 93 01764 A (CLEEF JEAN FRANCOIS VAN) 4 février 1993 | 1,9 |
| A | voir figure 8 voir page 9, ligne 25 - page 10, ligne 1 voir page 11, ligne 35 - page 13, ligne 7 --- | 11 |
| A | EP 0 722 700 A (XTRODE SRL :MEDICORP S A (FR)) 24 juillet 1996 voir figure 1 voir figures 10,11 voir revendications 1,8 --- | 1,7 |
| A | US 5 304 194 A (CHEE U HIRAM ET AL) 19 avril 1994 voir figures 1,2 voir figure 9 voir colonne 3, ligne 55 - colonne 4, ligne 6 ----- | 1 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALEDemande internationale n°
PCT/IB 98/00948**Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)**

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants :

1. Les revendications n°^a 12-13 se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :

Règle 39.1 (iv) PCT - Méthodes de traitement du corps humains ou animal par la chirurgie.
2. Les revendications n°^a se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :
3. Les revendications n°^a sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir :

1. Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°^a :
4. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°^a:

Remarque quant à la réserve Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
 Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/IB 98/00948

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|--|---------------------|--|--|
| US 5129910 A | 14-07-1992 | AT 157266 T AU 2430892 A CA 2114019 A DE 69221877 D DE 69221877 T DK 597031 T EP 0597031 A ES 2106881 T GR 3025099 T JP 6510677 T WO 9302721 A | 15-09-1997 02-03-1993 18-02-1993 02-10-1997 12-03-1998 06-04-1998 18-05-1994 16-11-1997 30-01-1998 01-12-1994 18-02-1993 |
| US 3868956 A | 04-03-1975 | AUCUN | |
| US 5573547 A | 12-11-1996 | AUCUN | |
| EP 0433011 A | 19-06-1991 | US 5059166 A AT 108635 T AT 149365 T AU 624310 B AU 6795390 A CA 2031891 A DE 69010864 D DE 69010864 T DE 69030118 D DE 69030118 T DK 433011 T EP 0593136 A ES 2058822 T ES 2097972 T JP 4126139 A US 5176617 A | 22-10-1991 15-08-1994 15-03-1997 04-06-1992 13-06-1991 12-06-1991 25-08-1994 10-11-1994 10-04-1997 12-06-1997 31-10-1994 20-04-1994 01-11-1994 16-04-1997 27-04-1992 05-01-1993 |
| WO 9301764 A | 04-02-1993 | FR 2679127 A AT 130746 T CA 2113549 A DE 69206419 D DE 69206419 T EP 0594769 A ES 2083181 T | 22-01-1993 15-12-1995 04-02-1993 11-01-1996 25-04-1996 04-05-1994 01-04-1996 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/IB 98/00948

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|---|------------------------|--|--|
| WO 9301764 A | | JP 6511404 T US 5792155 A | 22-12-1994 11-08-1998 |
| EP 0722700 A | 24-07-1996 | IT B0950015 A | 22-07-1996 |
| US 5304194 A | 19-04-1994 | US 5226911 A AU 656283 B AU 5137193 A EP 0615459 A JP 6510938 T WO 9407560 A AT 149359 T AU 2686292 A AU 661871 B AU 2868692 A CA 2084749 A,C CZ 280038 B CZ 9400666 A DE 69217975 D DE 69217975 T DK 606392 T EP 0606392 A ES 2101122 T FI 941499 A HU 68205 A IL 103328 A JP 7063508 B JP 6506622 T NO 941061 A NZ 244607 A PT 100927 A WO 9306883 A WO 9306884 A | 13-07-1993 27-01-1995 26-04-1994 21-09-1994 08-12-1994 14-04-1994 15-03-1997 03-05-1993 10-08-1995 03-05-1993 03-04-1993 18-10-1995 15-06-1994 10-04-1997 12-06-1997 28-07-1997 20-07-1994 01-07-1997 16-05-1994 28-06-1995 08-12-1995 12-07-1995 28-07-1994 23-03-1994 26-08-1994 30-06-1994 15-04-1993 15-04-1993 |